Lane Medical Library

Aus der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität in Berlin.
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Goldscheider)

Ueber das Vorkommen der Poikilocytose bei verschiedenen Krankheiten.

Mit 7 Textabbildungen und 3 Tabellen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin.

vorgelegt von

Elie Sp. Kanellis
aus Athen

Tag der Promotion: 20. Juli 1929

Gebrüder Hoffmann, Charlottenburg, Schillerstr. 44.

434

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.
Dekan: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. von Eicken.
Referenten: Priv.-Doz. Dr. Kretschmer.
Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Goldscheider.

Meinen teuren Eltern Smaragda und Spiridon

in tiefster Dankbarkeit gewidmet!

Mit der Poikilocytose, ihrem Vorkommen und ihrer Entstehung haben sich die verschiedensten Autoren beschäftigt.

Unter Poikilocytose verstehen wir die Erscheinungen mannigfacher Arten der degenerativen Formen der roten Blutkörperchen.

Diese bizarre Gestaltung der roten Blutkörperchen, die als Verzerrung der Konturen aufzufassen sind, sind des öfteren schon bei Friedrich (7) erwähnt.

Quincke (21), der als erster gerade bei einer Reihe von perniziöser Anaemie solche Formen fand und beschrieb, hat man die Bezeichnung Poikilocytose (ποικίλος = verschiedenartig geformt und Κύτος = Bläschen) übernommen und in der Literatur beibehalten.

Es gibt große und kleine Poikilocyten. Die kleine Art zeigt oft Kontraktilitätserscheinungen und ruft so den Eindruck von Mikroparasiten hervor. Ehrlich (5) bezeichnet diese Art auch als Schistocyten, d. h. Abschnürungsprodukte der roten Blutkörperchen.

Die großen Formen zeigen nachgibige, äußerst schlaffe Konturen und sind anscheinend ungenügend konstituierte Zellen.

Daneben treten im Blut bei höchstem Grad degenerativer Veränderung blasse Kügelchen von verzerrter Form und grüner Färbung auf, eine Art, die als Krüppelform bezeichnet wird.

Die Bewegungen, die die Poikilocyten im frischen Blute machen, haben zu verschiedenen Täuschungen Anlaß gegeben. So hat Hayem (12) diese Bewegungen als parasitären Charakter angenommen, und größere Formen wurden von anderen Autoren als Amoeben und ähnliche Gebilde gedeutet. Bevor man den Charakter der Poikilocyten erkannt hatte, wurden sie sogar für die Erreger der Malaria gehalten.

Ueber die Entstehungsart dieser Blutgebilde haben sich die verschiedensten Autoren verbreitet ohne diese selbst oder den Ursprung eindeutig zu klären.

Neben Quincke hat Eichhorst (6) Besonderheiten der Poikilocyten in Größe und Form bei perniziöser Anaemie beschrieben.

Ueber das Vorkommen der Poikilocyten bei krankhaften Zuständen hat sich Quincke als erster geäußert, und zwar hat er sie bei der perniziösen Anaemie beschrieben.

Die Menge der abnormen und kleinen Formen roter Blut-

körperchen war in den einzelnen Fällen der perniziösen Anaemie, die Quincke uns überliefert, sehr verschieden und wechselnd.

Eine exakte Zählung war wegen des häufigen Auftretens von Uebergangsformen zur Norm nicht möglich. Sehr reichlich fanden sie sich nur in den schweren, auch sonst ausgesprochenen Fällen und verminderten sich mit eintretender Besserung und Zunahme der absoluten Zahl der roten Blutkörperchen außerordentlich schnell. Dagegen geht nach Quincke ihre Menge durchaus parallel mit der Abnahme der absoluten Zahl der roten Blutkörperchen.

Sehr häufig ist die Kombination von Poikilocytose mit Anisocytose.

Gaviati (7) und andere italienische Autoren haben festgestellt, daß durch chronische Einwirkung von Röntgenstrahlen im Blute eine Anisocytose und Poikilocytose sowie eine Vermehrung der Erythrocyten mit der Substanzia granulosa filamentosa eintritt.

Die verschiedenen Formen von roten Blutkörperchen bei perniziöser Anaemie.

Eichhorst beobachtete ebenfalls verschiedene Fälle von Poikilocytose bei perniziöser Anaemie und fand dabei, daß neben normal großen roten Blutkörperchen, die zu Haken- und Geldrollenbildung bei auffälliger Blässe neigten, andere bedeutend kleineren Umfangs von 1—2 μ Durchmesser vorhanden waren.

Friedreich beschrieb die verschiedenartigen Formen der Poikilocytose in zwei Krankheitsfällen, und zwar bei einer Glomerulonephritis mit Haematurie und bei einer aleukämischen Lymphadenose.

Da beide Fälle für den Nachweis der Poikilocytose von großem Interesse sind, werden sie nachfolgend in Kürze aufgeführt.

Bei dem ersten Fall wurden die Poikilocyten im Blutharn auf folgende Weise nachgewiesen.

Eine Menge des vor 6 Stunden entleerten Harns ist filtriert und dann sedimentiert. Brachte man nun einen Tropfen des Sedimentes unter das Mikroskop, so fanden sich außer vielen rundlichen farblosen und roten Blutkörperchen-Zylinder massenhaft liegende Erythrocyten. Von letzteren sind nur wenige in Form und Größe normal; die Mehrzahl zeigte längsoval tiefere Einschnürungen, sodaß semmelartige Formen entstanden. Einige von den semmelartig geformten Erythrozyten zeigten an der einen Hälfte den Vorgang einer neuen Abschnürung, sodaß hierdurch dreiteilige Formen zur Formen zur Entstehung gelangten. Dieselben Erscheinungen traten auch in dem vor 12 Stunden entleerten Harn auf. Wenn aber aus ganz frisch entleertem Urin ein Tropfen des Sediments gleich unter das Mikroskop gebracht wurde, so waren diese verschiedenartigen Formen der Erythrocyten anscheinend in geringerer Anzahl oder garnicht vorhanden. Deshalb hält Friereich es für möglich, daß die Harnflüssigkeit, und zwar der Harnstoffgehalt des Urins eine mechanische Einwirkung auf die roten Blutelemente haben könnte. Nach der Ansicht Friedreichs wirkt aber auch außer dem Harnstoff die geschädigte Niere selbst an den genannten Formen der Erythrocyten mit.

In dem zweiten Fall von aleukämischer Lymphadenose brachte er einen Tropfen des mittels eines Schröpfkopfes entleerten äußerst blassen und hydrämischen Blutes möglichst schnell unter das Mikroskop. Die meisten Blutkörperchen zeigten an einer Stelle ihrer Peripherie kurze warzenartige Fortsätze, welche mitunter auch länger waren, etwa dem Durchmesser des Blutkörperchens selbst gleich kamen oder hie und da sich zu peitschenförmigen, schwanzartigen Fortsätzen ausgezogen hatten, deren Durchmesser das Doppelte oder mehr der normalen Form übertraf. Nur selten sah er an ein und demselben Blutkörperchen zwei zapfenartige Appendices. Sodann waren auch sehr unregelmäßige Bildungen vertreten. Häufig fanden sich stumpfe dreieckige, viereckige, sogar vieleckige, fast sternartige Formen, die die Vielfältigkeit der Gestaltungen vermehrten. Es kann nicht in Frage kommen, daß diese Gestaltungen der Erythrocyten durch den mechanischen Druck des Deckgläschens auf das Blutpräparat beeinflußt werden; denn es können auch diese Formen ohne Anwendung des Deckglases in

Erscheinung treten. Temperaturverhältnisse schienen ohne hemmenden oder befördernden Einfluß zu sein; dieselben Gestaltsververänderungen erfolgten in gleicher Weise, gleichviel, ob das mit einem Schröpfkopf entnommene Blut durch Einstellen in Eis stark abgekühlt wurde oder ob dasselbe in der feuchten Kammer auf dem heizbaren Objekttische auf Körpertemperatur erwärmt wurde.

Wir haben es somit in diesem Falle mit einer besonderen Art von Poikilocytose zu tun.

Jogischess (14) bezeichnet diese Gestaltungen der Poikilocyten mit Stechapfelform.

Tabelle I.

Lfd. Nr.	Krankheiten	Fälle	Autoren
1	Perniziöse Anaemre	22	Quincke
	Perniziöse Anaemie	1	Litten
2	Botriochephalus Anaemie	1	Schaumann
3	Pyamie	3	Draidwod
	Pyamie	2	Jogischess
4	Aleukämische Lymphadenose	1	Friedreich
5	IcterusNeonatorum	1	Hofmeier
6	Malignen Tumoren	5	Jogischess
7	Akute gelbe Leber Atrophie	2	Cerhardt
8	Leber Zirrhose	2	Jogischess
9	Nephritis	6	„
	Neephritis	1	Friedreich
10	Gelenkrheumatismus	1	Jogischess
11	Masern	2	„
12	Scharlach	3	„
13	Typhus Abdominalis	5	„
14	Pneumonia	10	„
15	Lungentuberkulose	10	„
		78	

Von den ganzen auf der Tabelle I verzeichneten Fällen gehören demnach 25 Fälle = 33 % in das Gebiet der Blutkrankheiten, 5 Fälle = 7 % sind auf maligne Tumoren verschiedener Organe zurückzuführen, 5 Fälle = 7 % gehören in das Gebiet der Leberkrankheiten, 7 Fälle = 9 % in das der Nierenkrankheiten und 36 Fälle = 44 % in das Gebiet der Infektionskrankheiten.

25 Fälle = 33 %
5 Fälle = 7 %
5 Fälle = 7 %
7 Fälle = 9 %
36 Fälle = 44 %
78 Fälle = 100 %.

Demnach weist die perniziöse Anaemie die meisten Fälle von Poikilocytose auf.

Es war naturgemäß von großem Interesse, um weiter zur Klärung des Auftretens der Entstehungsart der Poikilocytose beizutragen, dieselbe auch bei anderen Krankheiten zu studieren.

An klinischen Patienten der III. Medizinischen-Universitäts-Klinik, die mir Herr Geheimrat Professor Goldscheider in liebenswürdiger und dankenswerter Weise zur Verfügung stellte, haben wir bereits seit Anfang 1924 eine ganze Reihe von Blutuntersuchungen bei den verschiedensten Krankheitszuständen vorgenommen.

Es wurden im ganzen an 100 Patienten Untersuchungen in mehrmaligen Blutausstrichen ausgeführt. Diese 100 Fälle gehören zu fast $^2/_3$ (65 %) in das Gebiet der Lungenerkrankungen (Tuberkulose, Pneumonie, Bronchitis, Grippe, etc.), zu 15 % in das Gebiet der Herz- und Nierenaffektionen, zu 10 % in das Gebiet der Nerven- und chronischen rheumatischen Infektionen mit ihren Folgezuständen, zu ca. 10 % in das Gebiet der Abdominal-Krankheiten.

Bei allen diesen Erkrankungen konnten wir nun bei den nachstehend aufgeführten Fällen eine mehr oder weniger starke Poikilocytose feststellen.

Fall I.: w. Hog. 33 Jahre alt.

Diagnose: Sekundäre Anaemie, Lues latens. Am Befund waren besonders bemerkenswert Spuren von Albumen, stark positive serologische Reaktion nach Wassermann. Blutungszeit 3 Minuten, Gerinnungszeit 7½ Minuten, Rumpel-Leede +. Patientin bekam 4,05 Neosalvarsan.

Blutstatus: Hgl. 40 %, E 3 000 000, L. 4.100, F. I. 0,4.

Differenzierung: Poly 80 %, Lympho 15 %, Eo 2 %, Mono 3 %.

Poikilocytose: Mäßiger Grad. Megalo-Mikro-Anisozyten.-Stadium I.

Fall II: w. Mey. 56 Jahre alt.

Diagnose: Malignes Granulom.

Befund: Am linken hinteren Sternocleidorand ein Strang erbsengroßer Drüsen, desgleichen in der linken Supraclaviculargrube mehrere Drüsen von Erbsen- bis Bohnengröße. Am Oberkiefer in der Gegend der Dentes canini eine Geschwulst.

Urin: Albumen +, Ehrlich'sche Diazo Reaktion +.

Blutstatus: Hgl. 85 +, E 3 800 000, L. 4 200, F. I. 1,9.

Differenzierung: Poly. 59 %, Lymphocyten Reizformen 3 %, Lympho 27 %, Eo. 3 %, Mono. 8 %.

Poikilocytose: Mittlerer Grad, teils Maulbeer-, teils Stechapfelform, Stadium II—III.

Fall III: w. Gus. 48. Jahre alt.

Diagnose: Ulcus ventriculi.

Röntgenbefund: Nach Rieder-Mahlzeit. In der Mitte der kleinen Kurvatur eine Haudeck'sche Nische. Faeces schwarz. Benzidinprobe +.

Blutstatus: Hgl. 55 %, E. 3 300 000, L. 7.100, F. I. 0,8.

Differenzierung: Poly 83 %, Lympho 15 %, Mono 2%, Hypochromasie. Micro- Macro- Megalo- und Anisocyten.

Poikilocytose: Mäßig. Stadium II—III.

Fall IV.: m. Kli. 34 Jahre alt.

Diagnose: Arthritis-rheumatica-Chronica.

Blutstatus: Hgl. 79 %, E 4 100 000, L. 7 200, F. I. 0,9.

Differenzierung: Poly 80 %, Lympho 8 %, Eo 1 %, Mast 5% Mono 3 %, Erythrocyten gut gefärbt. Vereinzelte Micro- und Macrocyten.

Poikilocytose: Kleingradig. Stadium I.

Fall V. m. Tor. 64 Jahre alt.

Diagnose: Ca. Ventriculi mit Lebermetastasen. Icterus.

Befund: Leber zwei Finger breit unter dem Rippenbogen fühlbar, derb und höckrig. Acholischer Stuhl.

Blutstatus: Hgl. 85 %, E. 4 150 000, L. 5.200, F. I. 1,3.

Differenzierung: Poly 55 %, Lympho 36 %, Mono 7 %, Eo 1 %, Mast 1 %. Gut gefärbte Erythrocyten, Megalo- und Microcyten.

Poikilocytose: Vereinzelt, Stadium I.

Fall VI. w. Wil. 49 Jahre alt.

Diagnose: Ulcus ventriculi. Röntgendurchleuchtung mit Kontrastbrei. Füllungsdefekt an der großen Kurvatur. Spastischer Sanduhrmagen. Nach 24 Stunden ein schalenförmiger Rest im Magen. Ueber handbreit unter dem Nabel ein kleiner Fleck im Beginn der Magenstraße. Im Stuhl Sanguis +.

Blutstatus: Hgl. 85 %, E. 4 200 000, L. 8 900, F. I. 1,4.

Differenzierung: Poly 62 %, Lympho 32 %, Mast 3 %, Eo —, Mono 3 %. Erythrocyten gut gefärbt. Einige Macro- und Microcyten.

Poikilocytose: Mäßig, mit einigen stechapfel- und maulbeerförmigen Erythrocyten. Stadium II.

Fall VII.: w. Maa. 40 Jahre alt.

Diagnose: Multiple Sclerose mit folgendem Symptom-Komplex: Schwindel, Doppelsehen, Nystagmus, skandierende Sprache, Babinski beiderseits +, Oppenheim +, Patellarklonus, spastisch-paretischer Gang.

Blutstatus: Hgl. 70 %, E 3,750,000, L. 6.500, F. I. 0,9.

Differenzierung: Poly 66 %, Lympho 25 %, Mast 2 %, Eo 4 %. Erythrocyten gut gefärbt. Macsrocyten, Microcyten.

Poikilocytose: Mäßig. Stadium II.

Bei der Qualifikation der Poilocytose verstehen wir unter Stadium I das vereinzelte Auftreten von Poikilocyten, unter Stadium II das Auftreten in mittlerer Zahl, unter Stadium III eine Ueberschwemmung des mikroskopischen Gesichtsfeldes mit Poikilocyten.

Die Abstufung und Uebergänge sind durch diese Einteilung ebenfalls gegeben.

Tabelle II.

(Zusammengestellte Blutbefunde).

Fall	Blutbefunde		Krankeit	Poikilocytose Stadium
I	Hgl.	40%		
W. Hog.	Evythr.	3,000,000	Sekundäre Anaemie	I
	Leuk.	4,100		
	F. I.	0,4		
II	Hgl.	85%		
W. Mey.	Erythr.	3,800,000	Malignes Granulom	II-III
	Leuk.	4,200		
	F. I.	1,9		
III	Hgl.	55%		
W. Gus.	Erythr.	3,300,000	Ulcus Ventriculi	II-III
	Leuk.	4,200		
	F. I.	0,8		
IV	Hgl.	79%		
M. Kli.	Erythr.	4,100,000	Arthritis rheum.-chronica	I
	Leuk.	7,200		
	F. I.	0,9		
V	Hgl.	85%		
M. Tor.	Erytar.	4,150,000	Ca. Ventriculi	I
	Leuk.	5,200		
	F. I.	1.3		
VI	Hgl.	65%		
W. Wil.	Erythr.	4,200,000	Ulcus Ventriculi	II
	Leuk.	8,900		
	F. I.	1,4		
VII	Hgl.	70%		
W. Maa.	Erythr.	3,750,000	Multiple Sklerose	II
	Leuk.	6,400		
	F. I.	0,9		

Bei der kritischen Beleuchtung der Fälle finden wir, daß ein Auftreten von Poikilocytose (Stadium II und III) unabhängig vom Haemoglobingehalt oder Färbeindex ist. Beispielsweise zeigt sich Stadium II und III beim Haemoglobingehalt von 40—55%, andererseits aber auch bei ansteigendem Haemoglobingehalt von 65 % resp. 70 % resp. 85 %. Wir finden also, daß Poikilocytose im allgemeinen nur bei herabgesetztem Haemoglobingehalt und Verminderung der Erythrocytenzahl vorkommt. Der Grad der Poikilocytose geht nicht mit dem Grad der Anaemie parallel.

Zusammenfassend läßt sich demnach sagen, daß die Ursache der Poikilocytose bei den von uns untersuchten Fällen nicht in der Grundkrankheit (Ulcus Ventriculi, Arthritis rheumatica cnronica, Ca. Ventriculi, Multiple Sklerose), sondern in der sekundären Anaemie zu suchen ist. Daneben kam ein Fall zur Beobachtung von ganz geringer Poikilocytose bei normalem Haemoglobingehalt und normaler Erythrocytenzahl (Fall V, Ca. Ventriculi).

Selbstverständlich ist, daß bei einer Untersuchung auf Poikilocytose auf das Sorgfältigste verfahren wird. Nach meiner Ansicht muß folgendes genau beobachtet werden.

Da bei dem Ausstreichen eines Blutpräparates eine Poikilocytose rein mechanisch hervorgerufen werden kann, soll man mit Vorsicht und Aufmerksamkeit die Regeln über das Ausstreichen des Blutes befolgen; denn man kann z. B. als Poikilocyten jene Verzerrungen der Erythrocyten auffassen, welche während des Ausstreichens des Bluttropfens entstehen und deren Längsachsen alle in gleicher Richtung liegen. Deshalb ist es zweckmäßig, jene Erythrocyten als Poikilocyten anzunehmen, die etwas vereinzelt im Gesichtsfelde des Mikroskopes liegen und nicht an den Stellen, wo die roten Blutkörperchen verklebt sind (als Geldrollenbildung).

Ich konnte nun nach gewissenhafter Beobachtung der oben aufgestellten Anweisung die verschiedenartigen Formen der roten Blutkörperchen in jeder Art von Blutausstrichen beweisen. Zu diesem Zwecke habe ich frische, ungefärbte Blutausstriche, sowie solche mit dicken Tropfen angefertigt. Die Poikilocytose war bei allen diesen Präparaten gut nachzuweisen. Daß dieselbe besonders deutlich bei gefärbten Präparaten hervortrat, bedarf keiner weiteren Erwähnung.

Es gelingt auch außer der oben erwähnten mechanisch oder funktionell hervorgerufenen Polikilocytose, diese experimentell zu erzeugen. Durch vorsichtige Erhitzung eines frischen Präparates gelang es mir stets, eine einwandfreie Poikilocytose hervorzubringen.

Schon Ehrlich hat auf diese Weise die Poikilocytose künstlich dargestellt. Seiner Ansicht nach ,ist dieser Vorgang ein Beweis dafür, daß die Poikilocyten Produkte einer Fragmentation der roten Blutkörperchen sind. Die kleineren Fragmente im Trockenpräpa-

rate zeigen Dellenform; sie enthalten demnach auch das spezifische Protoplasma der Blutscheibe, das sogenannte Discoplasma, das die Eigenschaft besetzt, im Ruhestand die typische Dellenform anzunehmen.

Außer durch Erhitzung versuchte ich, die Poikilocytose auch auf folgende Weise darzustellen:

Versuch 1: Bei einem Patienten mit starker einwandfreier Poikilocytose habe ich aus der Armvene Blut entnommen und dieses Blut dann mit den verschiedensten Konzentrationen von hypo-, hyper- und isotonischen NaCl-Lösung ausgewaschen; die Poikilocytose konnte in allen nach der Auswaschung angefertigten Präparaten von mir unverändert nachgewiesen werden.

Versuch 2: Mit dem Blutserum eines blut- und körpergesunden Menschen, dessen Blutausstrich keine Poikilocytose aufwies, wurde auf gleiche Art verfahren. Es ließ sich in keinem Präparat eine Poikilocytose nachweisen. Daraus geht hervor, daß die Poikilocytose außer der mechanischen, funktionellen und durch Erhitzung erzeugten — also der sogenannten exogen hervorgerufenen — durch die verschiedenen Kochsalzlösungen weder erzeugt noch zum Verschwinden gebracht werden kann.

Es gewinnt somit die Ansicht Arneth's (3) an Bedeutung, daß die effektive Entstehungsweise der Poikilocyten im wesentlichen in das Knochenmark, die Stätte ihrer Produktion zu verlegen sei; aber teilweise wird wohl die Deformierung auch in der Peripherie im kreisenden Blute mechanisch erfolgen können.

Zum weiteren Beweise meiner Behauptung, daß nämlich außer der funktionellen und mechanisch bedingten Poikilocytose diese durch exogene Faktoren experimentell nicht hervorgerufen werden kann, habe ,ich noch folgende Versuche angestellt:

Zunächst machte ich Ausstriche von perniziöser Anaemie mit einwandfreier Poikilocytose; dazu nahm ich Ausstriche von blutgesunden Menschen, in welchen sich keine Poikilocytose fand.

Das Venenblut der blutgesunden Menschen wurde hierauf in einer sterilen Pipette mit dem Serum der perniziös anaemischen gemischt. Aus diesem Gemisch wurden in verschiedenen Zeitabständen Ausstriche gemacht; dieselben wurden auf das Vorkommen der Poikilocytose genau untersucht.

Die Zeitabstände erstreckten sich auf 3, 5, 15, 30 und 60 Minuten; ferner auf 3, 6, 12 und 24 Stunden nach Herstellung der Mischung.

Das Ergebnis, das bei jedem neuen Versuche bestätigt wurde, war folgendes:

Im Blutausstrich von perniziös anaemischen Menschen war eine deutliche Poikilocytose vorhanden. Nach der Mischung von Serum dieser Menschen mit dem Blut gesunder Individuen zu gleichen Teilen war nach 3 Minuten keine Poikilocytose mehr nachzuweisen, ebensowenig nach 5, 15, 30, 60 Minuten, nach 3, 6, 12 und 24 Stunden.

Nach den letzten Versuchen sehen wir, daß exogene Faktoren, wie sie des öfteren in praxi vorkommen, beispielsweise bei der Blutübertragung von blutgesunden Menschen auf perniziös-anaemische, bei der Poikilocytenbildung im Körper selbst keine Rolle spielen.

Von Interesse war es nun, zu untersuchen, ob nicht Poikilocytose auf anderem Wege zu erzeugen ist, nachdem die bisherigen Resultate, die mit der Kochsalzkonzentration mit verschiedenen Blutmischungen erzeugt wurden, uns in dieser Hinsicht keine klärenden Anhaltspunkte geliefert haben. Zu erwähnen ist dabei, daß die von mir herangezogenen Versuchsmodalitäten, wohl auch mit gewisser Einschränkung in korpore sich schaffen lassen.

Es handelte sich nämlich um chemische Stoffe, die auch im menschlichen Blute kreisen. So habe ich Versuche mit Lecithin und und Cholesterin gemacht. Lecithin ist eine kolloidale, in Wasser und Salzlösung quellbare, in Aether und Alkohol lösliche lipoide Substanz, die in allen Tier- und Pflanzenzellen, besonders im Gehirn vorkommt. Die meisten Lecithine haben chemische Konstitution von Monaminomonophosphatid. Cholesterin, ein linksdrehender, kristallisierbarer Alkohol, ist ebenfalls eine in der Tiier- und Pflanzenwelt allgemein verbreitete Verbindung, deren genauere Konstitution allerdings zurzeit noch nicht aufgeklärt ist.

Es gibt eine große Anzahl verschiedener Cholesterine, die alle in nächster Beziehung zur Gruppe der Terpene stehen und ungefähr die chemische Formel $C_{27}H_{46}O$ haben.

Das Cholesterin kristallisiert sich aus warmen Alkohol in weißen, perlmutterglänzenden Tafeln, und umgekehrt gewinnt man

aus diesen Kristallen bei entsprechendem Alkoholzusatz das gelöste Cholesterin, welche Eigenschaften ich — wie unten näher erklärt wird — bei meinen Versuchen angewandt habe.

Das Cholesterin gibt mehrere charakteristische Farbenreaktionen, mit denen ich ebenfalls bei meinen Versuchen die Lösung als solche nachgewiesen habe.

Die Reaktionen sind in der Literatur unter dem Namen „Salkowskische Probe" im einzelnen beschrieben.

Das Cholesterin zirkuliert im Blutplasma nicht als solches, sondern in esterartiger Verbindung mit Fettsäure, dagegen enthalten die Blutkörperchen nur freies Cholesterin, eine Erscheinung, die zur Erklärung meiner Untersuchungsergebnisse von Bedeutung ist.

Cholesterin plus Lecithin hemmt im wesentlichen die Hämolyse einiger Blutgifte, beispielsweise Kobragift, Saponin etc. Wahrscheinlich gehört es auch in die Gruppe der „auswählenden" Lösungsmittel der Zelle (Abderhalden etc. (1, 2, 4)). Nach Kretschmer (17) schwankt der Cholesteringehalt im Gesamtblut zwischen 0,140 g bis 0,170 g %. Dagegen ist Cholesterin im Blutserum immer etwas erhöht enthalten und schwankt zwihchen 0,150 g bis 180 g %. Ich halte diese Erscheinung für wichtig, und zwar insofern, als bei Kranken sich häufig Konzentrationsvarianten des Cholesterins finden. Auch bei Gesunden ändert sich der Cholesteringehalt häufig, wie aus den Schwankungen ersichtlich ist. Dieser Umstand wird durch die Tatsache verständlich, daß Cholesterin aus der Nahrung stammt und nicht im tierischen Organismus selbst gebildet wird.

Von diesen Gedankengängen, daß wahrscheinlich Konzentrationsveränderungen der oben angeführten Lipoidstoffe von selbst im Blute Poikilocytose erzeugen könnten, ging ich aus, um experimentell nachzuweisen, ob durch die Verbindung dieser verschiedenen Lipoidkonzentrationen mit gesundem Blut Polikilocytose hervorgerufen werden kann. Die Ergebnisse teile ich unten mit.

Zunächst habe ich einen Vorversuch mit Gelatine ausgeführt, der allerdings nicht so charakteristisch ist, wie die mit Lecithin und Cholesterin ausgeführten.

Gelatine ist eine albuminoide Substanz, die sich von den eigentlichen Eiweißkörpern durch höheren Stickstoff- (= 17,9 N) und niedrigeren Schwefelgehalt (= 0,6 % S) unterscheidet. Therapeutisch wird die Gelatine bekanntlich bei Blutungen per os und subkutan appliziert, um das Blut dickflüssiger zu machen und durch ihren Kalkgehalt den Fibrinbildungsprozeß zu begünstigen.

Versuch I.

Die Gelatineversuche wurden folgenderweise hergestellt:

Gelatine 1:100 und 1:1000.

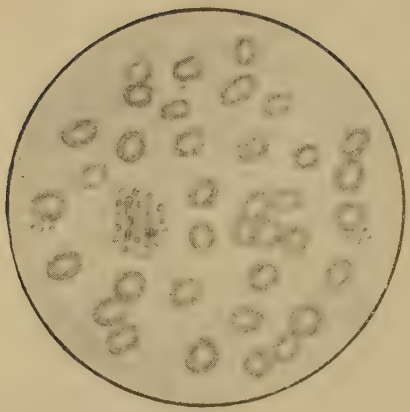
Mit einer sterilen Kanüle und Spritze zu 10 ccm wurden 10 ccm Blut entnommen, nachdem vorher Kanüle und Spritze mit Paraffin eingeölt waren. Es wurde diese Vorsichtsmaßregel angewandt, um eine zu schnelle Gerinnung zu verhindern und ein Aufsaugen des Blutes in eine Natriumcitrat- oder ähnliche Lösung wurde vermieden, da bekanntermaßen diese Lösungen die Blutpräparate beeinflussen und unter Umständen Poikilocytose erzeugen können. Bei der geringen, zur Verwendung kommenden Paraffinmenge ist eine Erzeugung von Poikilocytose, wie ich auch experimentell nachgewiesen habe, nicht erfolgt. Dann wurde in einer sterilen Pipette das entnommene Blut und die Gelatinelösungen 1:100 und 1:1000 kräftig gemischt. Aus diesem Gemisch wurden bei den verschiedenen Versuchen insgesamt 20 Ausstriche auf einem sterilen Objektträger gemacht. Diese Präparate wurden dann dem üblichen Färbeverfahren unterworfen.

Ich habe in den meisten Fällen das Schnellverfahren nach May-Grünwald'scher Färbung durchgeführt. In einigen Fällen wurde auch das Jenner-May'sche Verfahren angewandt.

Die Ergebnisse waren nicht so eindeutig, wie bei den späteren Versuchen und werden hiermit wie folgt registriert:

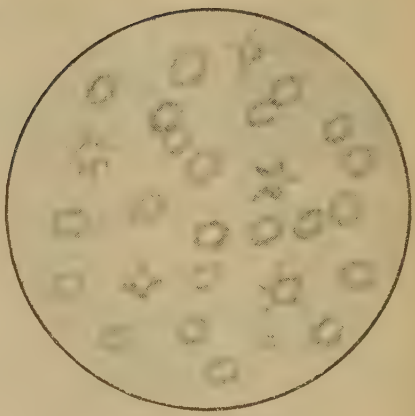
Es ergab sich durchweg eine nur geringe Poikilocytose. Poikilocyten waren in manchen Präparaten gar nicht, in manchen ganz vereinzelt vorhanden. Sie zeigten Andeutung von Stechapfel- und Maulbeerform.

Type I.



Normalausstrich ohne Gelatine

Type II.



Ausstrich mit Gelatinemischung.

Versuch II.

Im wesentlichen waren die Ergebnisse des zweiten Versuchs deutlicher, die mit Lecithin, und zwar in folgender Weise hergestellt wurde:

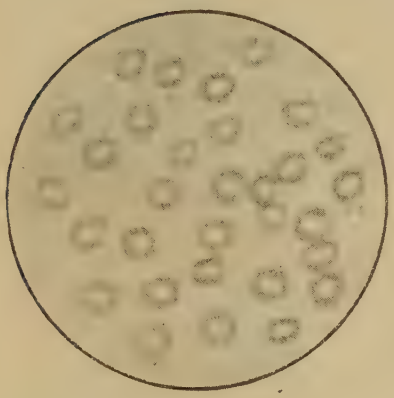
Zu 1 g Lecithin wurde unter ständigem Rühren Aqua dest. bis zu 100 g zugesetzt. Die resultierende emulsionsartige Mischung hatte einen schwach gelblichen Ton. Von dieser Mischung 1:100 wurden 10 ccm abgenommen und diese wieder in 90 ccm Aqua dest. gelöst, sodaß nunmehr 1:1000 Lecithin hergestellt war. Zum Schluß wurde dann eine Lösung 1:10000 hergestellt, indem ich wiederum von der Lösung 1:1000 10 ccm in 90 ccm Aqua dest. löste (= 1:10000). Diese letztere Lösung dürfte im Mittel den verschiedenen Konzentrationsveränderungen des im Blutplasma gelösten Lecithins entsprechen. Zu diesen Lösungen wurden dann je 10 ccm steriles Blut, das in gleicher Weise, wie bei der ersten Versuchsreihe mit einer paraffinumhüllten Kanüle und Spritze entnommen wurde, hinzugesetzt, und beide Mischungsbestandteile wurden dann kräftig gemischt. Von diesen Mischungen wurden Blutpräparate hergestellt, die den üblichen, obenerwähnten Färbeverfahren unterworfen wurden.

Es zeigte sich nun hier eine ganz wesentlich deutlichere Poikilocytose:

Die verschiedenen Formen traten in Erscheinung und zeigten die Stechapfel- und Maulbeerform. Letztere Art war in den konzentrierten Lecithinlösungen 1:1000 vorhanden.

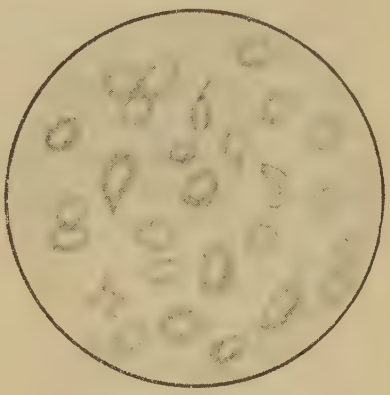
Die Vergleichspräparate haben folgendes Aussehen.

Type I.



Normaler Ausstrich ohne Lecithin.

Type II.



Ausstrich mit konzentrierter Lecithinlösung.

Wie hieraus ersichtlich ist, zeigten sich bei den konzentrierten Lösungen die typischen Poikilocytenformen; so waren besonders die Ambos-, Keulen- und Halbmondformen sichtbar.

Versuch III.

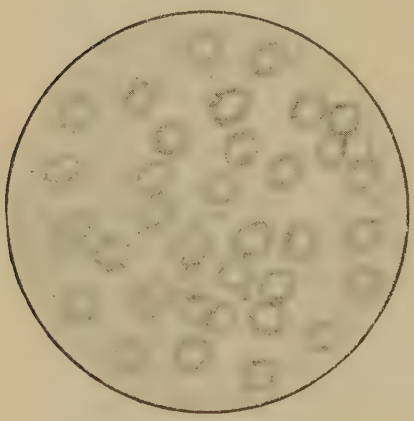
Diese Versuche führte ich mit kombinierten Lösungen aus verschiedenen, konzentrierten Lecithin- und Cholesterinmischungen aus.

Ich nahm zunächst 1 g kristallisiertes Cholesterin und löste es in 10 g 90 %igen Alkohol. Zur Beschleunigung dieser Lösung wurde dieselbe ¾ bis 1 Stunde lang in ein Wasserbad von 30° gesetzt. Wir erhielten dann eine klare, wasserhelle Lösung. Je 3 ccm derselben wurde dann zu 10 ccm der bereits im Versuch II angewendeten Lecithinlösungen (1:100, 1:1000, 1:10 000) hinzugesetzt. Es entstand hieraus bei niedrigen Konzentrationswerten eine Lösung von hellgelber Farbe, die nach meinen Beobachtungen nach Abnahme der Konzentration klarer und durchsichtiger wurde. In

diese Lösung wurden sodann die bereits in Versuch I und II erwähnten Gelatine- und Lecethinlösungen hinzugegeben. Zu diesen verschiedenen Gemischen fügte ich das steril entnommene Menschenblut hinzu.

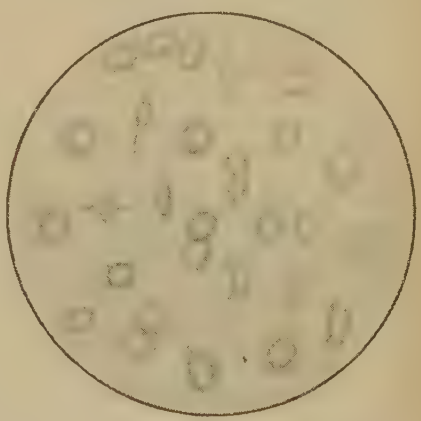
Ich habe bei diesen Versuchen, wie vorher das Blut gesunder Menschen verwandt. Es wurden dann Ausstriche gemacht. Diese wurden wie vorher dem Jenner-May'schen Färbeverfahren unterworfen. Es ergab sich hierbei nun eine außerordentlich klare, einwandfreie und deutliche Poikilocytose, die die verschiedenartigsten Gestaltungen aufwies. Es waren darunter Stechapfel-, Birnen-, Halbmond-, Amboß- und Keulenformen nachzuweisen, wie sie sonst bei schwerer perniziöser Anaemie von Autoren beschrieben und von mir selbst beobachtet wurden. Zur Erläuterung gebe ich nachstehend ein praegnantes Beispiel:

Type I.



a) Mikroskopisches Präparat ohne Poikilocytose.

Type II.



b) Mikroskopisches Präparat aus konzentrierter Lecithin- und Cholesterinlösung.

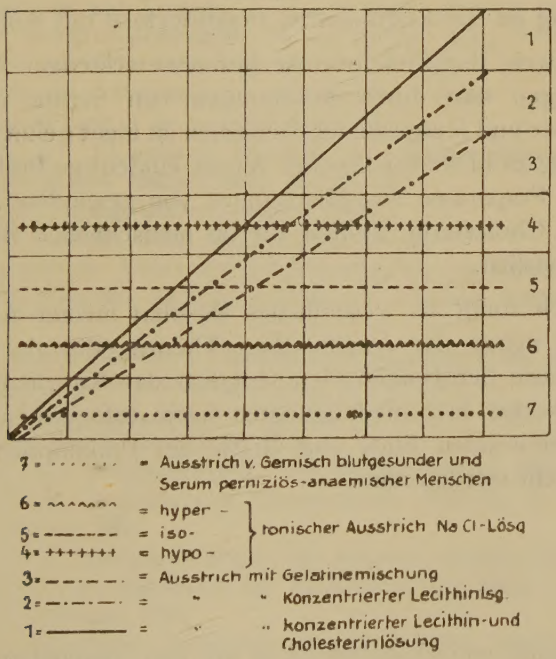
Der Grad der Poikilocytose stellt sich nunmehr bei den verschiedenen zur Anwendung gekommenen Lösungen folgendermaßen dar.

Zusammenfassend können wir sagen, daß es uns durch unsere exakt ausgeführten Versuche zweifellos gelungen ist, experimentell den Nachweis zu führen, daß die Poikilocytose durch exogene

Faktoren, außer den bereits erwähnten mechanischen — wie Erhitzung etc. — hervorgerufen werden kann. Das Auftreten dieser letzteren exogenen Faktoren kann nun sehr wohl in vivo bei Menschen als erwiesen gelten; denn wir wissen, daß sich gerade bei perniziöser Anaemie erhöhte Werte von Cholesteringehalt finden. Es finden sich beispielsweise Konzentrationen von 0,127, 0,169 bis 0,176 % bei Klemperer (15) angegeben. Diese Werte sind durchaus unter den von mir benutzten Konzentrationen zu finden.

Somit enthalten in kritischer Würdigung unsere Resultate die Tatsache, daß außer dem Knochenmark noch andere Stätten, die Poikilocyten erzeugen, im menschlichen Organismus vorhanden sind.

Tabelle III



Zusammenfassung.

1. Eine eindeutige Erklärung der Entstehung und des Vorkommens der Poikilocytose haben die bisher in der Literatur verzeichneten Autoren nicht erbracht.
2. Das Vorkommen der Poikilocytose ist von uns bei sekundären Anaemien nach den verschiedensten Krankheitszuständen nachgewiesen worden.
3. Die Poikilocytose ist unabhängig vom Haemoglobingehalt und der Erythrocytenzahl.
4. Die Poikilocytose ließ sich im Experiment mechanisch durch Erhitzung herstellen.
5. Sehr häufig ist die Kombination Poikilocytose mit Anisocytose.
6. Der Nachweis der Poikilocytose durch verschiedene Kochsalzverdünnungen und durch Mischungen von Serum perniziösanaemischer und blutgesunder Menschen ist nicht gelungen, wohl aber gelang es in eindrucksvoller Weise, eindeutige Poikilocytenformen in Präparaten aus Mischungen von gesundem Blut, Lecithin und Cholesterin, Stoffen, die im menschlichen Blute kreisen, darzustellen.
7. Es hat sich somit als wesentliches Resultat meiner Arbeit gezeigt, daß neben der Arneth'schen Theorie, die als die Entstehungsstätte der Poikilocyten lediglich das Knochenmark ansieht, nach den hier niedergelegten haematologischen Studien auch im kreisenden Blute eine Stätte der Poikilopoiese-Erzeugung gesucht werden muß. —

Zum Schluß meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Goldscheider für die Ueberlassung des Materials meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Literatur.

1. Abderhalden, Emil: Lehrbuch der physiologischen Chemie, Urban & Schwarzenberg, 1906, p. 126 ff.
2. Abderhalden, E. und Le Count: Die Beziehungen zwischen Cholesterin. Lecithin und Kobragift. Tetanustoxin. Saponin und Solarin. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1905 II, p. 199.
3. Arneth: Diagnose und Therapie der Anaemie, 1907.
4. Diels, O. u. E. Abderhalden: Ueber den Abbau des Cholesterins. Ver. d. D. chem. Ges. 1903, XXXVI. p. 3177; 1904 XXXVII, p. 3092, 1906 XXXIX, p. 885, 1377.
5. Ehrlich-Lazarus: Die Anaemie, I und II. Abt., I. Teil 1906.
6. Eichhorst: Zentralbl. f. d. mediz. Wiss. 1876. S. 465.
7. Friedreich: Virchow Archiv f. Pathologische Anatomie und Physiologie, 41, S. 395.
8. Flexner, S. und H. Nogucki: Snake-Venoni in relation to Hämolysis, Bacteriolysis and Toxicity, y. of exp. med. 1902 VI, Nr. 3.
9. Gaviati: Kongreß-Zentralblatt Bd. 15, S. 204, 1920.
10. Grawitz: Klinische Pathologie des Blutes, 1906.
11. Guttmann, W.: Medizinische Terminologie, 1913.
12. Hayem: Du sang et de ses alterations, Paris.
13. Jedlicke, J.: Cholesterin im Blut bei pathologischen Zuständen, Casopis lekarno ceskych 1921, Nr. 25, 27.
14. Jogischess: Inaug.-Dissert., Berlin 1900.
15. Klemperer: Berlin. Klin. Woch. 1908, Nr. 52.
16. Köhn, Hermann: Ueber den Cholesterinspiegel im Serum bei der perniziösen Anaemie, Deutsches Archiv f. klinische Medizin, Bd. 148. 1925.
17. Kretschmer u. Frieder: Cholesterin-Bestimmungen bei Bleivergiftung. Biochemische Zeitschrift Band 164, H. 1/3, 1925.
18. Mandel J. A. und H. Steudel: Minimetrische Methoden der Blutuntersuchung, Berlin-Leipzig 1924.
19. Naegeli, S.: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 1923.
20. Preston-Kyes: Lecithin und Schlangengift. Zeitschr. f. Phys.-Chem. 1904, XLI, p. 273.
21. Quincke, H.: Deutsches Archiv für klinische Medizin, Bd. 20 u. 25.
22. Schittenhelm, A.: Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe, 1925.
23. Windaus, H.: Ueber Cholesterin. Ver. d. D. chem. Ges. 1903, XXXVI, p. 3752; 1904, XXXVII. p. 2027, 3699, 4753; 1906 XXXIX, p. 2021, 2262; 1907, XL, p. 258, 2637.

Lebenslauf.

Ich, Elie Johann Kanellis, bin als Sohn des Dr. med. Spiridon Kanellis und seiner Ehefrau Smaragda geb. Anargyrou am 25. Januar 1897 in Athen geboren.

Ich besuchte bei Eintritt des schulpflichtigen Alters die für die Laufbahn eines Akademikers üblichen und vorgeschriebenen Schulen. Nach Abschluß der Reifeprüfung ließ ich mich bei der medizinischen Fakultät der Universität in Athen am 17. September 1915 immatrikulieren und bestand das ärztliche Examen mit „Auszeichnung".

Darauf wurde ich zum Militärdienst als Sanitätsoffizier herangezogen.

Im Juli 1922 trat ich zur Erweiterung meiner Kenntnisse und eingehenden medizinischen Ausbildung eine Studienreise nach Deutschland an. Hier lag ich fachwissenschaftlichen Studien in Wien, Breslau und Berlin ob.

Während meiner medizinischen Ausbildung in Deutschland war ich vom 1. September 1922 bis 1. Mai 1923 in der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik der Herren Geheimrat Professor Minkowski und Professor Bittorf, als Assistent tätig. Anfang Mai 1923 übersiedelte ich nach Berlin. Hier übernahm ich bis jetzt die Tätigkeit als Assistent an der III. Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik von Herrn Geheimrat Professor Goldscheider. Ich hatte hier Gelegenheit, an dem reichhaltigen Material der Klinik mich in allen Disziplinen der inneren Medizin sorgfältigst auszubilden.

Im Juni 1925 wurde ich Mitglied der Berliner Medizinischen Gesellschaft. Während dieser Zeit wurde ich, wegen der oben erwähnten Tätigkeit mit Genehmigung des Preußischen Wohlfahrts- und Kultus-Ministers, ausnahmsweise zum ärztlichen Staatsexamen in Berlin zugelassen und habe dasselbe mit „gut" bestanden.

Bemerken möchte ich noch, daß ich Veröffentlichungen aus dem Gebiet der Lungen- und Abdominalerkrankungen gebracht habe.

Ich bin griechisch-katholischer Konfession.